

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931. — N° 208

ETUDE DU POUVOIR ROTATOIRE
DU
CHLORYDRATE D'EMÉTINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le 30 Juillet 1931

PAR

Lucien BLANQUET

Pharmacien

Bi-Licencié de Lettres

Licencié en Droit

Diplômé d'Etudes Supérieures

Né le 17 Décembre 1888, à SÉGUR (Aveyron)

Examineurs de la Thèse	{	MM. CHELLE, professeur..	{	Président.
		LABAT, professeur....		Juges.
		DUPOUY, professeur..		
		GOLSE, agrégé.		

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE GÉNÉRALE
2, Cours Sablon, 2

1931

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1930-1931. — N° 208^M

ETUDE DU POUVOIR ROTATOIRE
DU
CHLORYDRATE D'ÉMÉTINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le 30 Juillet 1931

PAR

Lucien BLANQUET

Pharmacien

Bi-Licencié de Lettres

Licencié en Droit

Diplômé d'Etudes Supérieures

Né le 17 Décembre 1886, à SÉGUR (Aveyron)

Examineurs de la Thèse	{	MM. CHELLE, professeur..	{	Président.
		LABAT, professeur....		Juges.
		DUPOUY, professeur..		
		GOLSE, agrégé.....		

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE GÉNÉRALE
2, Cours Sablon, 2

1931



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS.... Doven

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGÈS

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique ophtalmologique....	TEULIÈRES.
—	CASSAET.	Clinique chirurgicale infantile	
Clinique chirurgicale.	CHAVANNAZ.	et orthopédie.....	ROCHER.
—	BEGOUIN.	Clinique gynécologique.	GUYOT.
Pathologie et thérapeutiques		Clinique médicale des mala-	
générales.	CARIES.	dies des enfants.	CRUCHET.
Clinique d'accouchements ..	ANDERODIAS.	Chimie biologique et médicale.	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZES.	Physique médicale et pharm. .	SIGALAS.
Anatomie	VILEMIN.	Médecine coloniale et clinique	
Anatomie générale et histol. .	G. DUBREUIL.	des maladies exotiques. ...	BONNIN.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des maladies cutanées	
Hygiène.	AUCHE.	et syphilitiques.	PETGES.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Cliniques des malad. des voies	
Electroradiologie et clin. d'é-		urinaires.....	DUVERGEY.
lectricité médicale.	RÉCHOU.	Clinique des malad. nerveuses	
Chimie.	CHELLE.	et mentales.	ABADIE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	PORTMANN.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Toxicologie et hygiène appliq.	LABAT.
Zoologie et parasitologie.	MANDOUL.	Hydrologie thérapeutique et	
Médecine expérimentale.	DUPERIE.	climatologie.	SELLIER.

MM. MICHELEAU, LEURET (Médecine générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Maladies mentales.	PERRENS.
—	DUFOUR.	Chirurgie générale	PAPIN.
Histologie.	LACOSTE.	—	JEANNENEY.
Physiologie.	FABRE.	—	CHARRIER.
Anatomie pathologique.	MURATET.	—	LOUBAT,
Parasitologie et sciences natu- relles	R. SIGALAS.	Obstétrique.	PERY.
Médecine générale	CREYX.	—	RIVIERE.
—	AUBERTIN.	Ophthalmologie	BEAUVIEUX.
—	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
—	PIECHAUD.	Pharmacie	GOLSE.
—	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceuti- que et toxicologie.	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.	CAVALIÉ.	Puériculture.	FAUGÈRE.
Médecine opératoire	PAPIN.	Démonstrations et prép. phar.	N.
Accouchements	N.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.	R. SIGALAS.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle ..			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

Qui ont tant fait pour moi.



A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR RENÉ FABRE

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
PHARMACIEN DES HOPITAUX
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Dont la fraternelle affection ne
m'a jamais manqué et qui, en
toutes circonstances, a été, pour
moi, un guide éclairé et sûr.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

MEMBRES DE MON JURY DE THÈSE

Que je remercie de leur bienveillance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*En témoignage de ma vive et
affectueuse reconnaissance.*

ETUDE DU POUVOIR ROTATOIRE DU CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

INTRODUCTION

Le pharmacien a, pour le Codex, un profond respect, auquel se mêle une certaine vénération. Fruit de la science et de la sagesse de nos illustres devanciers, sans cesse remanié par nos plus distingués confrères, il est, pour chacun de nous, un guide précieux.

Cependant, les physiciens lui font un reproche, celui de trop ignorer la précision et la rigueur de leur science et, par exemple, de ne pas avoir recours assez fréquemment à la mesure du pouvoir rotatoire spécifique des corps actifs sur la lumière polarisée. C'est, en effet, une constante physique précise, sûre, facile à déterminer et ils ont raison de souhaiter que notre Codex l'introduise dans les essais, qu'il prescrit, quand il s'agit d'apprécier la pureté des corps.

Son emploi est d'autant plus utile, dans l'étude du Chlorhydrate d'Emétine, que, contrairement à ce qui a lieu pour de nombreux produits, le point de fusion de ce corps est incertain. Il est d'un prix d'achat très élevé, parce que d'un emploi général, à cause de sa spécificité d'action, dans la dysenterie amœbienne des colonies ; néanmoins, les fabricants ou les importateurs le livrent à un taux d'hydratation élevé. Le pouvoir rotatoire varie avec l'hydratation du Chlorhydrate d'Emétine,

taux d'hydratation qu'il est difficile de déterminer par les procédés usuels, en particulier par déshydratation à chaud. La chaleur, en effet, altère le produit, comme le prouve la variation du pouvoir rotatoire du Chlorhydrate desséché, en solution dans le chloroforme (1).

Pour ces raisons (inconstance du point de fusion, prix élevé, déshydratation entraînant altération), nous avons cru opportun de faire l'étude du pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine, dans divers solvants organiques, et de continuer ainsi le travail commencé par M^{me} Blanquet (2). Chemin faisant, nous avons essayé d'en tirer des conclusions pratiques pour la stérilisation des solutions aqueuses du Chlorhydrate d'Emétine. Enfin, nous avons envisagé, à propos de ce composé, quelques questions, qui ont trait au pouvoir rotatoire des corps actifs en général. Le pouvoir rotatoire d'un corps, variant avec le solvant et avec la concentration :

1^o Y a-t-il une relation entre ces variations et le poids moléculaire du solvant ?

2^o Est-il fonction du nombre d'atomes de carbone du solvant ?

Après un aperçu général rapide, nous étudierons le pouvoir rotatoire, dans divers solvants organiques, du Chlorhydrate d'Emétine :

I. — Non desséché.

II. Desséché, dans le vide partiel (avec P² O⁵ et légère élévation de température).

III. Desséché, à 105°, pendant un temps plus ou moins long.

IV. Dissous dans un mélange de solvants.

V. Le pouvoir rotatoire spécifique des solutions aqueuses, de concentration différente, soumises à la stérilisation.

LE CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

**Racine d'Ipéca, *Uragoga Ipecacuanha* (Baill),
Cephoelis Ipecacuanha (A. Rich). — Alcaloïdes. —
Chlorhydrate d'Emétine : sa préparation, hydratation, altération.**

L'*Uragoga Ipecacuanha* est une plante de la famille des Rubiacées. On utilise exclusivement le rhizome bosselé et grêle. Examiné en coupe transversale, il présente une partie parenchymateuse externe, qui contient de l'amidon, des raphides et la majeure partie des alcaloïdes, (absents du cylindre central) et qui, pulvérisée et tamisée donne la poudre.

Cette dernière renferme plusieurs alcaloïdes :

L'*Emétine* de Pelletier et Magendie (3).

La *Céphéline* et la *Psychotrine* (4).

L'*Ipécamine* et l'*Hydroïpécamine* (5).

Enfin l'*Emétamine* et l'*O-Méthylpsychotrine* (6).

De tous, c'est l'Emétine qui est, de beaucoup, le plus important ; le sel utilisé est le Chlorhydrate.

La préparation est laborieuse et le rendement faible, à cause de la grande quantité d'amidon, contenue dans la drogue, qui, à la chaleur, donne un empois et facilite pendant les épuisements, la persistance des émulsions. Il existe plusieurs méthodes de préparation.

Procédé de la Pharmacie Centrale de l'Armée. — Epuisement de la poudre par un mélange de chloroforme et d'éther sulfurique ; action de l'ammoniaque qui déplace les alcaloïdes ensuite dissous dans le mélange éthéro-chloroformique ; traitement de ce dernier par l'acide chlorhydrique ; des solutions chlorhydriques par l'ammoniaque, et par l'éther, qui lavé et distillé laisse l'Emétine ; enfin, transformation de l'alcaloïde, en chlorhydrate, par l'action de l'acide chlorhydrique, en solution à 4 p. 100.

Le rendement obtenu est très médiocre. On a un résultat bien meilleur avec le procédé, mis au point par M^{me} Blanquet.

Procédé Blanquet. — Préparer un empois avec 1 kilog. de poudre et 4 kilogs d'eau bouillante, laisser refroidir, à 50-55°, et ajouter 10 grammes de pancréatine, répondant aux essais de la pharmacopée.

Maintenir la bouillie à l'étuve, en présence de quelques centimètres cubes de toluène, à la température de 50-55°, pendant environ une douzaine d'heures. Ce temps suffit à un ferment de bonne qualité pour hydrolyser tout l'amidon. S'assurer qu'il n'existe plus trace de ce corps par la réaction de l'eau iodée ; le mélange est alors très fluide et filtre facilement. Acidifier légèrement, à l'acide sulfurique dilué, porter à ébullition ; filtrer le liquide encore chaud et laver le filtre pour réduire au minimum les pertes d'alcaloïdes, à l'état de sulfate, dans la solution ; traiter cette dernière par une base et dissoudre, dans un solvant approprié, les alcaloïdes ainsi déplacés.

Pour cela, on utilise un des solvants de l'Emétine ; le pétrole est le plus avantageux de tous, à cause de son prix. Bien que l'Emétine ne soit pas très soluble dans le pétrole, néanmoins on fait passer en dissolution cet alcaloïde et les alcaloïdes voisins, par l'emploi d'un procédé d'épuisement continu du liquide, au moyen de l'appareil de Fayolle et Lormand (*decrit dans le précis de*

Chimie analytique de Denigès, Chelle et Labat, page 33, tome Ier).

Ainsi, aucun danger d'émulsions et certitude d'épuiser complètement, en cinq ou six heures, la solution des sels d'alcaloïdes, préalablement alcalinisée. Agiter la solution, dans le pétrole, avec de l'acide bromhydrique, dilué au 1/10, en quantité légèrement supérieure à celle qui est nécessaire pour salifier la totalité de la base. Laver ensuite, à quatre reprises, à l'acide bromhydrique très dilué. Concentrer, par distillation, sous pression réduite, l'ensemble des solutions bromhydriques. Le bromhydrate d'Emétine, faiblement soluble dans l'eau distillée, cristallise par simple refroidissement et donne un produit à peine jaunâtre, fait rare pour une première cristallisation. Essorer au Büchner, solubiliser la totalité du bromhydrate d'Emétine, dans le moins possible d'eau sulfurique, alcaliniser par de la soude et agiter avec du chloroforme ; traiter la solution chloroformique par de l'acide chlorhydrique dilué, en quantité légèrement supérieure à la quantité théorique calculée. Concentrer la solution aqueuse obtenue par distillation dans le vide, laisser cristalliser en lieu frais. Le Chlorhydrate d'Emétine, obtenu de la sorte, est blanc et possède les caractères indiqués à la Pharmacopée.

Le supplément au Codex de 1926 consacre quelques lignes au **Chlorhydrate d'Emétine**,

« L'Emétine est une base diacide susceptible de donner deux séries de sels. Le chlorhydrate officinal est le sel neutre. C'est une poudre blanche, formée de lamelles cristallines, solubles dans l'eau, dans l'alcool à 90°, insoluble dans l'éther. *Son point de fusion est incertain.*

« La solution aqueuse de Chlorhydrate d'Emétine rougit faiblement le tournesol; additionnée d'une petite quantité d'acide chlorhydrique dilué, elle donne, avec l'iodure de potassium, un précipité blanc qui se dissout si l'on chauffe. L'Iodhydrate, ainsi formé, se dépose par refroidissement, sous forme d'aiguilles microscopiques très fines.

« *Essai*, — Dans une capsule de porcelaine, placer un centigramme de Chlorhydrate d'Emétine, ajouter quinze gouttes de réactif sulfomolybdique, il y aura production d'une coloration verte, devenant lentement jaune gomme-gutte. »

Dans ce texte, pas plus que dans celui de la pharmacie centrale de l'armée, il n'est question du pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine. La Pharmacopée américaine fait mention seulement de son eau d'hydratation (19 p. 100). M^{me} Blanquet a montré que, dans les échantillons commerciaux, (7) le pourcentage d'eau de cristallisation est très variable, allant de 12 à 18 p. 100 ; que la déshydratation totale, par la chaleur, altère le produit, changeant sa couleur, qui passe au jaune et que le pouvoir rotatoire, dans le chloroforme, croît avec le séjour à l'étuve : en effet, celui du produit non desséché, eau déduite, est de 53°,35 et celui du produit ayant séjourné deux heures à l'étuve, 56°,93. Les autres procédés de dessiccation : par l'acide sulfurique, à froid, par le vide à froid, par le vide et l'acide sulfurique, ne le déshydratent pas complètement ; sur sept molécules d'eau, six seulement partent, il en reste une. Le seul moyen de la chasser est de combiner le vide et la chaleur. Sous l'influence du vide, à 50°, dans un milieu contenant de la ponce phosphorique, le Chlorhydrate d'Emétine se déshydrate totalement et très rapidement (1/2 heure), ne s'altère pas et son pouvoir rotatoire spécifique reste le même : il est de 53°,35 pour un échantillon non desséché, 53°,65 pour un desséché dans le vide à 50° ; les mesures étant faites, tant pour l'un que pour l'autre, en solution chloroformique.

Dans ce travail, nous avons voulu voir si les résultats, obtenus avec d'autres solvants, seraient les mêmes que ci-dessus. Pour cela, il nous fallait un Chlorhydrate d'Emétine pur et d'hydratation constante. Aussi, l'avons-nous préparé nous-mêmes par le procédé, plus haut décrit. Nous sommes arrivés à une hydratation de 18,5 p. 100, chiffre déjà trouvé par M^{me} Blanquet.

Dans toutes les expériences, nous avons opéré sur deux échantillons, le nôtre et un second du commerce à 15,1 p. 100 d'hydratation.

CHAPITRE I

Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Émétine, non desséché, dans différents solvants

Le Chlorhydrate d'Émétine a été dissous dans l'eau, les alcools méthylique, éthylique anhydre, rectifié par nos soins, butylique, isoamylique, benzylique, le bromoforme et le nitrobenzène. Très soluble dans les alcools méthylique, éthylique anhydre, isoamylique, il l'est beaucoup moins dans le bromoforme et le nitrobenzène et point du tout dans le benzène, le pentane, le tétrachloréthane, l'acétone, le trichloréthylène et le cyclohexanol, que, pour cette raison, nous avons dû laisser de côté.

Le produit se dissout rapidement et, chose à noter, les solutions qui en résultent, sont incolores et limpides ; avec certains solvants, cependant, elles sont louches (nous en verrons la cause ultérieurement).

L'appareil, qui nous a servi à faire ces mesures, est le polarimètre, à pénombre, de Laurent, en lumière jaune, avec un tube de 5 dm. de long. L'application de la formule :

$$\alpha_{(D)} = \frac{\rho V}{lp}$$

nous a permis de calculer le pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Émétine dans chacun des solvants.

Dans la formule ci-dessous :

ρ = l'angle de rotation lu, les minutes étant converties en centièmes de degrés.

V = le volume de la solution.

l = la longueur du tube en dm.

p = le poids de Chlorhydrate d'Emétine dissous dans le volume V.

Le Chlorhydrate d'Emétine contenant une assez forte quantité d'eau, pour pouvoir comparer les résultats des divers échantillons, il était logique et même nécessaire de prendre, pour p, le poids du corps anhydre. Nous avons, à cette fin, desséché une portion de deux échantillons, soumis à l'expérience, afin de déterminer leur teneur en eau. A l'étuve, pendant neuf heures, à 100 degrés, le premier échantillon A. a perdu 15,1 p. 100 d'eau ; le second, B. 18,5 p. 100.

Dans la formule, p. doit représenter le poids du produit anhydre. Si on lui substitue le poids du produit hydraté, le résultat trouvé pour α_D est trop faible ; il faut le multiplier par $\frac{1000}{849}$ pour A, et par $\frac{1000}{815}$ pour B.

La proportion d'eau, allant jusqu'à 18,5 p. 100, explique le louche des solutions, qui se produit, avec les solvants non miscibles à l'eau. Il faut filtrer et malgré cela, on n'obtient pas toujours une limpidité parfaite, l'eau restant en suspension dans le solvant. Les lectures au polarimètre sont alors difficiles, parce que la lumière se diffuse en traversant le tube.

Toutes les déterminations ont été faites à la température de 15° centigrades.

Pour plus de clarté, nous avons résumé, dans des tableaux, l'ensemble des mesures faites.

TABLEAU I. — ECHANTILLON A.

SOLVANT	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	$\alpha_{(D)}$ RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Eau	100	2	2,1225	+0°,43	+10°,12
	100	5		+1°,10	
Alcool Méthylique	55	2	0,9915	+1°,20	+37°,19
	55	5	0,9915	+3°	+37°,19
Alcool Ethylique absolu	25	5	0,519	+4°,70	+53°,66
Alcool Butylique	50	5	0,494	+2°,13	+50°,72
Alcool Isoamylique	50	5	0,991	+3°,73	+44°,32
Alcool Benzylique	25	5	0,500	+1°,50	+17°,66
Chloroforme	50	5	0,420	+2°,24	+53°,39
Bromoforme	15	2	0,04575	+0°,43	+83°,01
Nitrobenzène	50	5	0,054	+0°,30	+66°,66

TABLEAU II. — ÉCHANTILLON B.

SOLVANT	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	α_D RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Eau	50	5	0,408	+0°,331	+ 9°,97
Alcool Méthylque	50	5	0,3125	+0°,96	+37°,29
Alcool Ethylique absolu	50	5	0,452	+1°,966	+53°,48
Alcool Butylique	50	5	0,470	+1°,966	+51°,33
Alcool Isoamylique	50	5	0,314	+1°,133	+44°,27
Alcool Benzylique	25	5	0,383	+1°,10	+17°,62
Chloroforme	50	5	0,500	+2°,185	+53°,63
Bromoforme	15	2	0,0335	+0°,333	+82°,43
Nitrobenzène	50	5	0,055	+0°,30	+66°,94

Il est intéressant de noter les valeurs extrêmes de α_D , pour l'eau, dans laquelle le pouvoir rotatoire spécifique est faible ($+10^{\circ},12$), et pour le bromoforme où il est très élevé ($+83^{\circ},01$).

L'alcool amylique donne lieu à une remarque. Ce solvant a un carbone asymétrique et est lui-même actif sur la lumière polarisée. La solution du Chlorhydrate d'Emétine, dans cet alcool, produit une rotation de + deux minutes et l'alcool lui-même, pur, dans un tube de 5 dm. une rotation de $+3^{\circ},42'$, ce qui porte l'angle de rotation du Chlorhydrate d'Emétine seul à $+3^{\circ},44$ minutes, soit $+3^{\circ},73$.

Pratiquement, lorsque l'on fait choix d'un solvant, en vue de mesurer le pouvoir rotatoire spécifique d'un corps, il faut tenir compte de plusieurs facteurs :

1^o De la valeur du pouvoir rotatoire spécifique du corps pur, dans le solvant, les erreurs d'expérience étant d'autant plus petites que α_D est plus grand.

2^o De sa solubilité dans le solvant.

3^o De la limpidité de la solution.

4^o De la facilité d'obtenir et de vérifier la pureté du solvant.

Les tableaux précédents montrent que le pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine est particulièrement élevé dans le nitrobenzène, l'alcool éthylique, le bromoforme, le chloroforme. Avec le nitrobenzène, la solution est louche, pour les raisons précédemment données. L'alcool éthylique est d'une déshydratation difficile, longue, onéreuse. Le bromoforme dissout une très petite quantité de Chlorhydrate d'Emétine, mais pourrait être employé, vu la valeur élevée du pouvoir rotatoire de ce composé dans ce solvant, malheureusement sa dissolution est difficile. Le chloroforme reste, à notre avis,

le meilleur solvant, parce que le pouvoir rotatoire est assez élevé et qu'il est assez aisé de l'obtenir pur et à des prix modérés.

Si on considère le poids moléculaire, le nombre d'atomes de carbone, les chaînes latérales, les noyaux aromatiques des solvants mentionnés ci-dessus, on constate que le pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine est sous la dépendance de ces différents facteurs. (Voir tableau III).

TABLEAU III

	$\alpha_{(D)}$ RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE	POIDS Moléculaire	NOMBRE D'ATOMES DE C.
Eau H^2O	+10°,12	18	0
Alcool Méthylique $CH^3 OH$	+37°,19	32	1
Alcool Ethylique $C^2H^6 OH$	+53°,66	46	2
Alcool Butylique $C^4H^9 OH$	+50°,77	74	4
Alcool Isoamylique $C^5H^{11} OH$ $\begin{array}{c} OH \\ \\ CH^3-CH^2-CH^3 \\ \\ CH^3 \end{array}$	+44°,32	88	5
Alcool Benzylique $C^6H^5-CH^2 OH$	+17°,66	108	7
Chloroforme $CH I^3$	+53°,39	119,5	1
Bromoforme $CH Br^3$	+83°,01	253	1
Nutrobenzène $C^5H^5-NO^2$	+66°,66	123	6

Il résulte de l'examen de ce tableau que :

1° Le pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine varie dans le même sens que le poids moléculaire du solvant, mais la variation n'est pas linéaire.

2° L'existence d'une chaîne latérale, dans le solvant (alcool isoamylique), diminue le pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine.

3° La présence d'un noyau aromatique semble avoir le même effet.

CHAPITRE II

Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Éméline , desséché dans le vide, à 50°. en présence de P_2O_5 , dans différents solvants

N'ayant pas à notre disposition l'appareil si pratique de Bouillot, nous avons dû, pour étudier l'action du vide, à chaud, avoir recours au dispositif suivant : un dessiccateur avec orifice latéral, laissant passer un thermomètre et deux fils électriques ; au fond, à l'étranglement, sur la porcelaine perforée, une plaque électrique chauffante, surmontée d'une épaisseur d'amiante, sur laquelle on dépose le produit. Le vide se fait par le robinet du couvercle et la température désirée s'obtient, en réglant l'intensité du courant de chauffe, par un rhéostat extérieur. En opérant, à 50°, dans le vide, il suffit d'une demi-heure pour dessécher entièrement le produit, dont la couleur n'est altérée en aucune façon.

La prise d'essai est déposée dans une nacelle, elle-même enfermée dans un tube à extrait, bouchant à l'émeri, que l'on ouvre, après introduction dans le dessiccateur, mais que l'on ferme quand on l'en retire. On pèse prestement la nacelle et le tube et l'on recommence cette opération, après avoir vidé, en totalité, ou en partie, le contenu de la nacelle, dans le vase à dissolution. Ainsi il est possible d'éviter une nouvelle hydratation du produit, pendant les pesées.

En opérant de la sorte, on obtient des solutions incolores de Chlorhydrate d'Éméline, et les tableaux ci-après montrent que les pouvoirs rotatoires des échantillons, ayant servi à l'expérimentation, dans divers solvants, restent constants,

TABLEAU IV. — ÉCHANTILLON A.

SOLVANT	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	$\alpha_{(D)}$ RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Eau	25	5	0,6195	+1°,30	+10°,59
Alcool Méthylique	25	5	0,471	+3°,533	+37°,50
Alcool Ethylique	25	5	0,426	+4°,58	+53°,75
Alcool Butylique	25	5	0,598	+6°,133	+51°,27
Alcool Isoamylique	25	5	0,6055	+5°,466	+45°,13
Alcool Benzylique	25	2	0,5825	+0°,766	+17°,98
Chloroforme	50	2	0,9595	+2°,666	+53°,67
Bromoforme	10	2	0,027	+0°,433	+80°,18
Nitrobenzène	10	1	0,035	+0°,233	+66°,57

TABEAU V. — ÉCHANTILLON B.

SOLVANT	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	$\alpha_{(D)}$ RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Eau	50	5	0,578	+0°,60	+10°,38
Alcool Méthylique	50	5	0,459	+1°,733	+37°,72
Alcool Ethylique	50	5	0,429	+2°,30	+53°,83
Alcool Butylique	50	5	0,739	+3°,08	+51°,42
Alcool Isoamylique	50	5	0,660	+2°,966	+44°,92
Alcool Benzylique	25	2	0,211	+0°,30	+17°,77
Chloroforme	50	5	0,9215	+4°,966	+53°,89
Bromoforme	10	2	0,0245	+0°,40	+81°,63
Nitrobenzène	10	2	0,0495	+0°,666	+67°,27

Si l'on rapproche les résultats des tableaux IV et V de ceux des tableaux I et II on constate que le Chlorhydrate d'Emétine ne se transforme, ni ne s'altère, en aucune manière, pendant la dessiccation, à 50° centigrades, dans le vide. Il en est tout autrement, quand on opère sur ce produit déshydraté par l'action de la chaleur seule.

CHAPITRE III

Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine desséché à 105°, pendant 9 h., dans différents solvants

A 105°, le Chlorhydrate d'Emétine se deshydrate complètement, mais il prend une coloration jaune, d'autant plus intense qu'on prolonge la durée de la dessiccation. De ce fait, la mesure de la déviation polarimétrique devient difficile et l'on est obligé d'employer une source de lumière très intense.

Les résultats des mesures faites, dans ces conditions, figurent dans les tableaux qui suivent.

TABLEAU VI. — ÉCHANTILLON A.

SOLVANT	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	α_D RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Eau	25	5	0,450	+1°,20	+13°,33
Alcool Méthylique	25	5	0,499	+3°,866	+38°,73
Alcool Ethylique	50	5	0,430	+2°,40	+55°,88
Alcool Butylique	50	5	0,1785	+1°	+56°,02
Alcool Isoamylique	25	5	0,314	+1°,533	+48°,82
Alcool Benzylique	25	2	0,5325	+0°,80	+18°,78
Chloroforme	50	2	0,8450	+1°,866	+56°,93
Bromoforme	5	1	0,0155	+0°,266	+85°,80
Nitrobenzène	10	1	0,034	+0°,233	+68°,52

TABLEAU VII. — ÉCHANTILLON B.

SOLVANT	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	α_{D_1} RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Eau	50	5	0,815	+1°,066	+13°,08
Alcool Méthylique	25	5	0,487	+3°,80	+39°,01
Alcool Ethylique	50	5	0,6955	+3°,866	+55°,58
Alcool Butylique	25	5	0,358	+3°,966	+55°,39
Alcool Isoamylique	25	5	0,5025	+4°,866	+48°,70
Alcool Benzylique	25	2	0,334	+0°,533	+19°,94
Chloroforme	50	2	0,8365	+1°,90	+56°,75
Bromoforme	10	2	0,0175	+0°,30	+85°,71
Nitrobenzène	10	2	0,0555	+0°,766	+69°,00

Il résulte de la comparaison des tableaux VI et VII, avec les deux premiers, que le chauffage, à 105° centigrades, du Chlorhydrate d'Emétine, détermine une altération, qui se traduit par l'augmentation du pouvoir rotatoire spécifique de ce corps.

C'est à dessein que nous avons prolongé le séjour à l'étuve, pendant 9 heures, afin d'accentuer les différences qui se produiraient dans ces pouvoirs rotatoires.

Pour l'eau, solvant fréquemment employé en pharmacie, nous avons fait varier la durée du séjour à l'étuve du Chlorhydrate d'Emétine.

Le tableau ci-dessous montre que le pouvoir rotatoire spécifique et la coloration s'accroissent avec la durée de dessiccation.

TABLEAU VIII

SOLUTION DE CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE A 1 P. 100

Temps de dessiccation du Chlorhydrate	1 h.	2 h.	5 h.	9 h.
Couleur	jaune faible	jaune	jaune	jaune foncé
$\alpha_{(D)}$	10° 8	10°,9	11°,85	13°,08

CHAPITRE IV

Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Éméline, dans un mélange de solvants miscibles

Le Chlorhydrate d'Éméline, non desséché, est dissous dans un mélange de deux solvants miscibles :

Alcool éthylique et eau.

Chloroforme et alcool méthylique.

I. — ALCOOL ÉTHYLIQUE ET EAU.

Nous avons fait varier la proportion des composants, en utilisant, comme solvants, des alcools de titres différents.

Alcool absolu.

Alcool à 96° c.

Alcool à 90° c.

Alcool à 80° c.

Alcool à 70° c.

Alcool à 60° c.

Alcool à 50° c.

Les résultats obtenus, sont les suivants :

SOLVANTS	VOLUME en cm ³	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	$\alpha_{(D)}$ RAPPORTÉ AU PRODUIT ANHYDRE
Alcool absolu	25	5	0,519	+4°,70	+53°,66
Alcool à 96 c.	25	5	0,3945	+3°	+52°,15
Alcool à 90 c.	25	5	0,37471	+2°,50	+46°,26
Alcool à 80 c.	25	5	0,4045	+2°,20	+37°,71
Alcool à 70 c.	25	5	0,398	+1°,666	+29°,02
Alcool à 60 c.	25	5	0,39825	+1°,433	+25°,24
Alcool à 50 c.	25	5	0,39925	+1°,166	+16°,77

Ce tableau, ainsi qu'il y avait lieu de le prévoir, montre que l'on ne peut pas déduire la valeur du pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine, dans un mélange de divers solvants, de la connaissance du pouvoir spécifique de ce corps dans chacun de ces solvants.

II. — CHLOROFORME ET ALCOOL MÉTHYLIQUE.

Le pouvoir rotatoire du chlorhydrate d'Emétine, dans le mélange ci-dessus, est supérieur à ce qu'il est dans l'un quelconque des deux solvants :

MÉLANGE aa { $\text{CH}^3 \text{OH}$ + CHCl^3	VOLUME en cm^3	LONGUEUR DU TUBE en dm.	POIDS DU PRODUIT HYDRATÉ en g.	ANGLE MESURÉ	$\alpha_{(D)}$ RAPPORT AU PRODUIT ANHYDRE
	25	5	0,319	+2°,666	+57°,71

$\alpha_{(D)}$ dans le chloroforme est 53°,39, tandis que dans l'alcool méthylique il est 37°,19.

Ces deux exemples montrent qu'il est impossible de tirer une loi générale sur le pouvoir rotatoire spécifique d'un corps dissous dans un mélange de solvants.

CHAPITRE V

Variation du pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine, pendant la stérilisation et la tyndallisation des solutions aqueuses

La chaleur altérant le Chlorhydrate d'Emétine (altération manifestée par une variation du pouvoir rotatoire spécifique), il était intéressant de voir comment se comportaient les solutions aqueuses, préparées avec le sel hydraté et stérilisées à l'autoclave à 115°.

Dans deux séries d'expériences, nous avons fait varier la concentration et la durée des stérilisations. Nous avons constaté que le pouvoir rotatoire spécifique augmente avec la concentration, mais semble être peu influencé par la durée de stérilisation ; ainsi, à 115°, au bout d'un quart d'heure, on constate une variation du pouvoir rotatoire, qui est à peine dépassée, lorsqu'on prolonge la durée du chauffage.

En revanche, la coloration jaune, que prend la solution, est d'autant plus intense, que la concentration est plus élevée et que la stérilisation est plus prolongée.

Solution Aqueuse		1 p. 100	2 p. 100	5 p. 100
Stérilisée 1/4 d'heure à 115°	$\alpha_{(D)}=$	10°,8	13°	14°,2
Stérilisée 1/2 heure à 115°	$\alpha_{(D)}=$	10°,95	13°,4	14°,8

A ce propos, nous avons voulu voir si un antioxygène, en particulier l'hydroquinone, atténuerait, ou même arrêterait la transformation du Chlorhydrate d'Emétine, pendant la stérilisation des solutions aqueuses. Ces essais ne nous ont donné aucun résultat ; à la sortie de l'autoclave, les solutions étaient fortement altérées et de couleur caramel sombre.

Le résultat obtenu, en stérilisant les solutions aqueuses, était à prévoir ; aussi, avons nous essayé, sur elles, la tyndallisation et pour cela nous les avons portées à 80° pendant 3 jours consécutifs. Quelle que soit la concentration, le pouvoir rotatoire de la solution ne change pas. Pour une solution à 1 p. 100, par exemple il reste de 10°,9, ce qui correspond à une rotation de 28 minutes, pour 1 tube de 5 dm. Quant à la teinte, elle ne varie pas, les solutions restent blanches.

Des expériences ci-dessus, nous pouvons tirer quelques conclusions pratiques pour la stérilisation des solutions aqueuses du Chlorhydrate d'Emétine.

1° La température de 115° est trop élevée, le liquide jaunit et il y a augmentation du pouvoir rotatoire spécifique.

2° La transformation est d'autant plus importante que la concentration est plus élevée ; cette dernière ne doit pas dépasser 1 p. 100.

3° La tyndallisation ne fait pas varier le pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine.

CONCLUSIONS

Dans ce court travail, nous avons :

1° Déterminé les valeurs du pouvoir rotatoire spécifique du Chlorhydrate d'Emétine, dans divers solvants, et montré l'utilité qu'il y aurait à ce que le Codex en adoptât la mesure comme critérium de pureté.

2° Montré que ce pouvoir rotatoire spécifique augmente de façon appréciable, quel que soit le solvant utilisé, quand le Chlorhydrate d'Emétine est soumis à l'influence de la chaleur, cette variation s'accompagnant d'un changement de couleur.

3° Que, au contraire, le pouvoir rotatoire ne change pas, quel que soit le solvant, quand on dessèche le Chlorhydrate d'Emétine, à 50°, dans le vide, aucun changement de couleur ni altération du produit n'ayant lieu.

4° Que, dans un mélange de solvants miscibles, le pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine semble être indépendant du pouvoir rotatoire spécifique relatif à chacun des solvants séparés.

5° Qu'il y a intérêt, dans la stérilisation des ampoules de Chlorhydrate d'Emétine, en solution aqueuse, à ne pas atteindre 115° et à n'opérer qu'avec de faibles concentrations, ou mieux encore à employer la tyndallisation.

Le Président de la Thèse,

D^r L. CHELLE.

VU :

Le Doyen,

SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer ;

Bordeaux, le 1^{er} Juillet 1931.

Le Recteur de l'Académie,

DUMAS.

RÉFÉRENCES

1. M^{me} L. BLANQUET. — *Thèse pour le diplôme supérieur de Pharmacien de 1^{re} classe*. Bordeaux 8 mars 1928.
 2. M^{me} L. BLANQUET. — *idem*.
 3. *Ann. Chim. Phys.*, 1817, **4**, 172,
1823, **24**, 180.
 4. *Pharm. Journ.* 1894-1895, **25**, 111, 373, 641, 690,
1896, **2**, 321.
1898, **7**, 100.
 5. *Ann. Chem. Soc.*, 1914, **405**, 1, 57.
 6. *Trans. Chem. Soc.*, 1917, **111**, 428.
The pharm. Journ. and. Pharmacist, 1917, (4) **44**, 360.
 7. M^{me} BLANQUET. *Thèse déjà citée*.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Le Chlorhydrate d'Emétine.....	11
Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine, non desséché, dans différents solvants	15
Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine, desséché dans le vide, à 50° en présence de P^2O^5 , dans différents solvants.....	23
Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine, desséché, à 105°, pendant 9 heures, dans différents solvants.....	27
Pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine, dans un mélange de solvants miscibles.....	31
Variation du pouvoir rotatoire du Chlorhydrate d'Emétine, pendant la stérilisation et la tyndallisation des solutions aqueuses.....	34
